

NUEVAS MOLÉCULAS QUE REGULAN EL METABOLISMO DE HIERRO

Autores: Dr. CARMELO CAPPA, Dra. ALEJANDRA MARTI
Servicio de Hematología del Hospital El Cruce

Resumen

La homeostasis del hierro constituye un mecanismo complejo, hasta hace poco prácticamente desconocido y generador de grandes incertidumbres. El descubrimiento de nuevas moléculas que intervienen en la regulación de su metabolismo - como las proteínas de transporte de membrana, de circulación y/ o de almacenamiento-, junto al hallazgo de nuevos conocimientos en la regulación de los ARNm - responsables de la transcripción de estas nuevas proteínas, de regulación pos-transcripcional y/o pre-traducción-, han permitido comprender un poco más la fisiología de este ponderado metabolismo del hierro y la fisiopatología de las afecciones desencadenadas por las alteraciones y/o mutaciones de los genes responsables de la síntesis de estas proteínas.

Cuando se intenta actualizar temas complejos es difícil, aunque se aspire a ser claro, elocuente y conciso. Sin embargo intentaremos centrarnos en los tópicos de reciente develamiento, sin extendernos demasiado y tratando de ser lo más precisos posible.

Los grandes y relevantes aportes que se han realizado en la última década pueden agruparse en cuatro tópicos didácticos pero estrechamente conectados para regular una misma función.

- 1.El descubrimiento del gen HFE.
- 2.El descubrimiento de la hepcidina.
- 3.El descubrimiento de numerosos transportadores de membrana del hierro.
- 4.El hierro no ligado a transferrina (HNL)

Introducción

En la última década se han descubierto y/o redefinido cerca de una decena de nuevas moléculas relacionadas con la homeostasis del hierro y otras aún se hallan en estudio. El hierro (Fe) es un metal de transición, abundante en la naturaleza y con múltiples acciones celulares. Se halla regulado por un conjunto de moléculas, algunas develadas recientemente. Ejercen su acción a nivel de las membranas plasmáticas, en el citoplasma y/o en las membranas mitocondriales. Habitualmente en conjunción con otras macromoléculas que poseen acciones variables como las enzimáticas, transportadora o de almacenamiento. El hierro opera en estado reducido, ferroso (Fe⁺⁺) y se transporta y almacena en estado oxidado, férrico (Fe⁺⁺⁺).

En los orígenes de la vida, al comienzo de la evolución celular, las células eucariotas comenzaron a compartimentar su citoplasma por medio de las endo-membranas, etapa en que todavía no se había establecido la endosimbiosis entre las primitivas células eucarióticas y las arcaicas-bacterias, que originarían las actuales mitocondrias. El medio ambiente carecía prácticamente de oxígeno (O₂), tenía una acción reductora, el hierro se encontraba en estado reducido Fe⁺⁺ (ferroso); utilizándose como parte de los macro-sistemas que generaban energía.

Al transformarse la atmósfera, y al aumentar el tenor de oxígeno, entre otros cambios, el medio ambiente pasa a ser de reductor a oxidante y predominan las formas oxidadas de hierro, férricas (Fe⁺⁺⁺), que son poco solubles; oxidantes y generadoras de radicales libres, muy tóxicos para los incipientes sistemas biológicos.

Como resultado de estos cambios, estas células primitivas se han visto forzadas a generar y sintetizar nuevas moléculas que tuvieran la capacidad de captar, transportar y almacenar este elemento tan valioso en la generación de energía, sin provocar efectos indeseables.

Consecuentemente, los organismos lograron mecanismos estratégicos, que le permitieron evolucionar filogenéticamente, de forma tal como lo conocemos hoy día.

El transporte y almacenamiento de hierro se hace a través de la transferrina (Tf) y ferritina (Ft), respectivamente, éstas se unen al metal estrechamente, en un proceso reversible con un doble propósito: por un lado, evitar la formación de productos tóxicos e hidrolíticos insolubles, por el otro disponer del metal frente a la demanda celular. También evita la pérdida de este metal por vía renal (filtrado glomerular).

En solución el hierro se encuentra en dos estado de oxidación estable: ferroso (Fe⁺⁺) y/o férrico (Fe⁺⁺⁺); y participan de un conjunto de reacciones bioquímicas de gran importancia, como las que intervienen y controlan el flujo de electrones, rutas bio-energéticas, síntesis de ADN y aporte de oxígeno a los tejidos.

Se transporta y almacena en estado férrico (Fe⁺³), mientras que actúa, usualmente, en estado ferroso Fe⁺², como cofactor en las hemoproteínas que participan en el metabolismo del oxígeno (oxidases, peroxidases, catalasas e hidroxilasas); en el transporte de electrones (citocromos) y en el transporte de oxígeno (Hb, mioglobina).

En el organismo el hierro se distribuye en un área de depósito y en un compartimiento funcional; ensamblado a las macro-moléculas y enzimas antes mencionadas.

La Tf (transferrina) Plasmática puede unirse a dos átomos de hierro trivalente, llamada transferrina diférrica Tf-(Fe⁺³)₂. Puede estar unida a un solo átomo de Fe⁺³, forma mono-férrica Tf-(Fe⁺³) o a ningún átomo de hierro, la apo-transferrina (apo-Tf). Es transportada a través de la

circulación sanguínea, facilitando el intercambio entre dichos compartimientos.

El exceso de hierro se deposita dentro de las células en forma de ferritina (Ft) y hemosiderina; habitualmente del SMF (Sistema Mononuclear Fagocítico) del bazo, hígado y médula ósea, el exceso en otros órganos y tejidos; causando severo daño celular por su efecto oxidante.

Fisiológicamente, el hierro se halla unido a proteínas, ya que en estado libre, tiene la habilidad de generar en conjunción con el oxígeno, radicales hidroxilos, peróxidos, superóxidos y radicales libres que pueden causar daño por peroxidación de los lípidos de membrana y otras ferro-proteínas celulares, así como al propio ADN.

La absorción, la concentración y el estado redox están cuidadosamente regulados. El hierro circula por la sangre unido básicamente a la transferrina, pero en pequeñísimas proporciones, lo hace unido a la albúmina, a moléculas de bajo peso molecular, al citrato u otras pequeñas proteínas plasmáticas; constituyendo el pool de hierro no unido a transferrina (FNFT// o NTBI: non-transferrin bound iron).

ABSORCION INTESTINAL (fig. 1)

El organismo no dispone de un mecanismo fisiológico que controle la eliminación del hierro, lo que realiza a través de las pérdidas diarias: por descamación celular en mucosa y piel, caída de faneras, sudoración, saliva, bilis y otras secreciones. El hierro circulante fijado a la Tf (transferrina) vincula los compartimientos de depósito y de utilización, constituyendo un ciclo con alta eficiencia y prácticamente cerrado.

El hierro dietético, puede presentarse en forma de hierro no hemínico inorgánico como sales ferrosa/ férrica, Fe^{++}/ Fe^{+++} o como forma hemínica proveniente de la hemoglobina y mioglobina. Los productos farmacológicos (oral o parenteral) se presentan como sal ferrosa (Fe^{++}).

El ión férrico (Fe^{+++}) es insoluble a $pH > 3$; en el estómago se forman complejos solubles, aumentando la disponibilidad para su absorción a nivel duodenal. Además en el lumen intestinal se forman cantidades variables de ión ferroso (Fe^{++}) por acción de agentes dietéticos como el ácido ascórbico.

Los iones férricos (Fe^{+++}) también pueden ser absorbidos directamente por las células enterales, aunque con baja eficiencia. Lo hacen a través de las interacciones con proteínas de membrana perteneciente a la familia de b_3 integrina, luego es transferida a una proteína chaperona, ubicada en la cara citoplasmática del enterocito, llamada mobilferrina; para luego ser cedido (el ión ferrico) a un complejo proteínico-enzimático citoplásmico llamado paraferitina. Este complejo se halla formado por b_3 integrina, mobilferrina, flavin-mono-oxigenasa, b_2 microglobulina y enzimas transportadoras de la cadena de electrones que utiliza NADPH, para reducir el hierro absorbido de Fe^{+3} a Fe^{+2} (fig. 1: 4)

En la membrana apical del enterocito también se encuentra una enzima con alta eficiencia, la citocromo b duodenal (Cyt bD), con actividad de ferredoxina, que reduce al ión Fe^{+++} a Fe^{++} . Este es luego transportado a través de la membrana por una proteína trans-membranosa, la proteína transportadora de metales divalentes DMT-1, conocida también como DCT-1 proteína transportadora de catión divalente o como Nramp-2, proteína natural de resistencia asociada a macrófago. Mecanismo altamente eficiente, comparado con la absorción del ión Fe^{+3} .

La relevancia de esta proteína DMT-1 se ha confirmado a través de estudios genéticos, en ratas Belgrado. Las ratas portadoras de una mutación genética, en el locus de DMT-1, mostraban anemia hipocrómica microcítica y también trastornos en la absorción, captación y utilización del metal por parte de los tejidos periféricos, incluyendo los precursores eritroides (fig.1:2 y 3).

La DMT-1 no sólo transporta los iones Fe^{++} , sino también otros iones divalentes como: Zn^{++} , Cd^{++} , Pb^{++} , Mn^{++} , Co^{++} , Ni^{++} , Cu^{++} .

El hierro hemínico, proveniente de los alimentos cárnicos, son digeridos por las enzimas pancreáticas, rescatando el hemo de las globinas existentes de las hemoglobina y mioglobina. El grupo hemo es absorbido, en la cara apical de las células enterales como una metalo-porfirina intacta, mediada por una proteína de membrana, aún no caracterizada. En el citoplasma el grupo hemo es degradado por la hemo-oxigenasa, liberando el hierro del grupo tetrapirrólico. Este hierro se incorpora al pool citoplásmico (fig.1:1).

En el citoplasma, el hierro proveniente de cualquiera de las vías antes puntualizadas, (absorción férrica, ferroso o hemínica), finaliza por efecto enzimático en un pool ferroso (Fe^{++}) que puede seguir diferentes caminos:

a) almacenarse como ferritina, para lo cual deben ser oxidados los iones ferrosos Fe^{++} , a su estado férrico Fe^{+++} (estado en que son almacenados y/o transportados)

b) arribar a la membrana baso-lateral del enterocito y ser conducido el ión ferroso Fe^{++} fuera del mismo a través de una proteína trans-membranosa-transportadora, llamada ferroportina (Fpn) conocida también como Ireg, proteína reguladora de hierro o MTP-1 proteína transportadora de metal; previa conversión de Fe^{+2} a Fe^{+3} , acción reservada a la hefaestina.

c) integrarse a las proteínas sensoras, que intervienen en la regulación de la síntesis de las proteínas comprometidas en el metabolismo del hierro, a través de las IRP (proteínas reguladas por el hierro).

Estas proteínas de membranas ferroportina / hefaestina, semejantes a las existentes en la cara apical del enterocito, como la DMT-1, difieren en que mientras ésta deja pasar y/o conduce los iones divalentes, los de la cara basolateral lo hace en estado férrico, es decir con valencia 3. Este efecto es ejercido por una cupro-proteína con actividad de ferro-oxidasa llamada

hefaestina, análoga a la ceruloplasmina pero de localización intestinal exclusivamente (fig.1:5 y 6).

La hefaestina es una proteína ligada al cromosoma X de capital importancia en el metabolismo del hierro.

El ión Fe^{+++} que sale del enterocito por la cara baso-lateral, es inmediatamente captado por la apo-transferrina circulante (apo-Tf: transferrina desprovisto de Fe^{+++}).

La absorción intestinal está finamente regulada a fin de mantener el equilibrio entre la incorporación y la pérdida del hierro corporal.

Por tal motivo en la membrana de la cara baso-lateral, de las células crípticas (células no diferenciadas); existen receptores de transferrina (R-Tf) que permite el reingreso del hierro unido a transferrina (Tf).

Los receptores de transferrina (Rc-Tf) se hallan en la superficie de todas las células nucleadas del organismo. El número de receptores que contiene cada célula depende de los requerimientos de hierro que tengan las células del tejido.

Se han identificado dos tipos de receptores:

- el clásico Rc-Tf 1 codificado en el cromosoma 3q29; cerca del gen que codifica la Tf (Transferrina) 3q21.

- el receptor de transferrina 2 (Rc-Tf 2), codificado por el gen 7q22, también se une a la Tf (Transferrina) pero se expresa predominantemente en células hepáticas.

La unión de la Tf (Transferrina) a su ligando el Rc-Tf (receptor de transferrina) está modulada por una proteína dimérica semejante a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (MCH-I); conformada por el producto del gen HLA-H, localizado en el cromosoma 6p21. Su producto es la proteína HFE (nombre derivado de la contracción de H por HLA-H y FE por el símbolo Fe del hierro), consta de tres dominios alfa 1,2 y 3, semejantes a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (MCH-I); este último se une, como en las MCH-I que intervienen en la presentación de antígenos, a la B2 microglobulina. Formando un heterodímero que modula la interacción, de la unión entre los Rc-Tf y la Tf. De tal forma que el heterodímero (HFE-B2m) se compleja con el Rc-Tf (receptor de transferrina), disminuyendo la afinidad de este por la Tf (transferrina). Reduciendo así el ingreso de hierro, por esta vía, al interior de la célula.

La desregulación de este heterodímero hace que se acumule excesivamente hierro intracelular, conformando los diferentes cuadros de sobrecarga férrica de la hemocromatosis. (fig.1:8)

El hierro incorporado por este camino por los enterocitos crípticos duodenales (células indiferenciadas); “informa” a la célula sobre la

concentración de hierro que el organismo dispone; induciendo a través de una regulación negativa (inhibe) la captación del metal vía DMT-1 e integrina- mobilferrina según la necesidad.

Sin embargo, cuantitativamente el transportador baso-lateral principal, en la regulación del hierro dietético, sería la ferroportina (Fpn), en respuesta a los requerimientos sistémicos, aunque la absorción apical actuaría como un re-aseguro.

En el año 2000 dos investigadores en forma independiente (Parker y Krause), aislaron tres péptidos pequeños de 20, 22 y 25 aminoácidos, primero en la orina humana y luego en el ultrafiltrado de plasma humano, a partir de un precursor de 84 aa (aminoácidos), codificado por un gen del brazo largo de cromosoma 19 (19q13), con actividad anti-microbiana/ anti-fúngica, que se sintetiza en el hígado.

Actividad antimicótica frente a: *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* y *Aspergillus niger*; y actividad antibacteriana frente a: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis* y *Streptococcus* del grupo B.

Este péptido parecería ser el principal regulador de la homeostasis del hierro, y fue denominado HEPCIDINA (acrónimo de hepatic bactericidal protein).

La producción hepática de la hepcidina estaría regulada por el grado de saturación de la Tf (transferrina) y por los niveles de R-Tf (receptor de transferrina) existente en los hepatocitos.

Cuando la relación Tf (Fe⁺⁺⁺)² / R-Tf aumenta, sube el contenido de hierro intra-celular, induciendo la secreción de Hepsidina; ésta se une con la ferroportina (Fpn), promoviendo la internalización y posterior degradación de la Fpn (fig. 1:5).

Consecuentemente disminuye la salida de Fe⁺⁺ a nivel de la cara baso-lateral del enterocito provocando un aumento en la concentración de hierro dentro del mismo, lo cual conduce a una inhibición de la entrada de este metal a nivel apical.

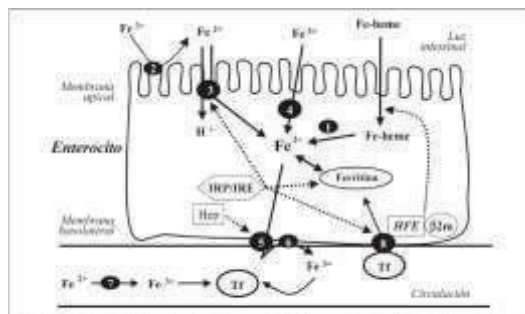


Fig. 1 - Mecanismo de absorción intestinal del hierro. 1. Hemoquelantina; 2. Ascorbato; 3. Enterocito; 4. DMT-1; 5. Integrina mobilferrina; 6. Ferroportina; 7. Tf; 8. Hepcidina; 9. Hemoquelantina; 10. Ascorbato; 11. DMT-1; 12. Integrina mobilferrina; 13. Ferroportina; 14. Tf; 15. Hepcidina; 16. Hemoquelantina; 17. Ascorbato; 18. DMT-1; 19. Integrina mobilferrina; 20. Ferroportina; 21. Tf; 22. Hepcidina; 23. Hemoquelantina; 24. Ascorbato; 25. DMT-1; 26. Integrina mobilferrina; 27. Ferroportina; 28. Tf; 29. Hepcidina; 30. Hemoquelantina; 31. Ascorbato; 32. DMT-1; 33. Integrina mobilferrina; 34. Ferroportina; 35. Tf; 36. Hepcidina; 37. Hemoquelantina; 38. Ascorbato; 39. DMT-1; 40. Integrina mobilferrina; 41. Ferroportina; 42. Tf; 43. Hepcidina; 44. Hemoquelantina; 45. Ascorbato; 46. DMT-1; 47. Integrina mobilferrina; 48. Ferroportina; 49. Tf; 50. Hepcidina; 51. Hemoquelantina; 52. Ascorbato; 53. DMT-1; 54. Integrina mobilferrina; 55. Ferroportina; 56. Tf; 57. Hepcidina; 58. Hemoquelantina; 59. Ascorbato; 60. DMT-1; 61. Integrina mobilferrina; 62. Ferroportina; 63. Tf; 64. Hepcidina; 65. Hemoquelantina; 66. Ascorbato; 67. DMT-1; 68. Integrina mobilferrina; 69. Ferroportina; 70. Tf; 71. Hepcidina; 72. Hemoquelantina; 73. Ascorbato; 74. DMT-1; 75. Integrina mobilferrina; 76. Ferroportina; 77. Tf; 78. Hepcidina; 79. Hemoquelantina; 80. Ascorbato; 81. DMT-1; 82. Integrina mobilferrina; 83. Ferroportina; 84. Tf; 85. Hepcidina; 86. Hemoquelantina; 87. Ascorbato; 88. DMT-1; 89. Integrina mobilferrina; 90. Ferroportina; 91. Tf; 92. Hepcidina; 93. Hemoquelantina; 94. Ascorbato; 95. DMT-1; 96. Integrina mobilferrina; 97. Ferroportina; 98. Tf; 99. Hepcidina; 100. Hemoquelantina; 101. Ascorbato; 102. DMT-1; 103. Integrina mobilferrina; 104. Ferroportina; 105. Tf; 106. Hepcidina; 107. Hemoquelantina; 108. Ascorbato; 109. DMT-1; 110. Integrina mobilferrina; 111. Ferroportina; 112. Tf; 113. Hepcidina; 114. Hemoquelantina; 115. Ascorbato; 116. DMT-1; 117. Integrina mobilferrina; 118. Ferroportina; 119. Tf; 120. Hepcidina; 121. Hemoquelantina; 122. Ascorbato; 123. DMT-1; 124. Integrina mobilferrina; 125. Ferroportina; 126. Tf; 127. Hepcidina; 128. Hemoquelantina; 129. Ascorbato; 130. DMT-1; 131. Integrina mobilferrina; 132. Ferroportina; 133. Tf; 134. Hepcidina; 135. Hemoquelantina; 136. Ascorbato; 137. DMT-1; 138. Integrina mobilferrina; 139. Ferroportina; 140. Tf; 141. Hepcidina; 142. Hemoquelantina; 143. Ascorbato; 144. DMT-1; 145. Integrina mobilferrina; 146. Ferroportina; 147. Tf; 148. Hepcidina; 149. Hemoquelantina; 150. Ascorbato; 151. DMT-1; 152. Integrina mobilferrina; 153. Ferroportina; 154. Tf; 155. Hepcidina; 156. Hemoquelantina; 157. Ascorbato; 158. DMT-1; 159. Integrina mobilferrina; 160. Ferroportina; 161. Tf; 162. Hepcidina; 163. Hemoquelantina; 164. Ascorbato; 165. DMT-1; 166. Integrina mobilferrina; 167. Ferroportina; 168. Tf; 169. Hepcidina; 170. Hemoquelantina; 171. Ascorbato; 172. DMT-1; 173. Integrina mobilferrina; 174. Ferroportina; 175. Tf; 176. Hepcidina; 177. Hemoquelantina; 178. Ascorbato; 179. DMT-1; 180. Integrina mobilferrina; 181. Ferroportina; 182. Tf; 183. Hepcidina; 184. Hemoquelantina; 185. Ascorbato; 186. DMT-1; 187. Integrina mobilferrina; 188. Ferroportina; 189. Tf; 190. Hepcidina; 191. Hemoquelantina; 192. Ascorbato; 193. DMT-1; 194. Integrina mobilferrina; 195. Ferroportina; 196. Tf; 197. Hepcidina; 198. Hemoquelantina; 199. Ascorbato; 200. DMT-1; 201. Integrina mobilferrina; 202. Ferroportina; 203. Tf; 204. Hepcidina; 205. Hemoquelantina; 206. Ascorbato; 207. DMT-1; 208. Integrina mobilferrina; 209. Ferroportina; 210. Tf; 211. Hepcidina; 212. Hemoquelantina; 213. Ascorbato; 214. DMT-1; 215. Integrina mobilferrina; 216. Ferroportina; 217. Tf; 218. Hepcidina; 219. Hemoquelantina; 220. Ascorbato; 221. DMT-1; 222. Integrina mobilferrina; 223. Ferroportina; 224. Tf; 225. Hepcidina; 226. Hemoquelantina; 227. Ascorbato; 228. DMT-1; 229. Integrina mobilferrina; 230. Ferroportina; 231. Tf; 232. Hepcidina; 233. Hemoquelantina; 234. Ascorbato; 235. DMT-1; 236. Integrina mobilferrina; 237. Ferroportina; 238. Tf; 239. Hepcidina; 240. Hemoquelantina; 241. Ascorbato; 242. DMT-1; 243. Integrina mobilferrina; 244. Ferroportina; 245. Tf; 246. Hepcidina; 247. Hemoquelantina; 248. Ascorbato; 249. DMT-1; 250. Integrina mobilferrina; 251. Ferroportina; 252. Tf; 253. Hepcidina; 254. Hemoquelantina; 255. Ascorbato; 256. DMT-1; 257. Integrina mobilferrina; 258. Ferroportina; 259. Tf; 260. Hepcidina; 261. Hemoquelantina; 262. Ascorbato; 263. DMT-1; 264. Integrina mobilferrina; 265. Ferroportina; 266. Tf; 267. Hepcidina; 268. Hemoquelantina; 269. Ascorbato; 270. DMT-1; 271. Integrina mobilferrina; 272. Ferroportina; 273. Tf; 274. Hepcidina; 275. Hemoquelantina; 276. Ascorbato; 277. DMT-1; 278. Integrina mobilferrina; 279. Ferroportina; 280. Tf; 281. Hepcidina; 282. Hemoquelantina; 283. Ascorbato; 284. DMT-1; 285. Integrina mobilferrina; 286. Ferroportina; 287. Tf; 288. Hepcidina; 289. Hemoquelantina; 290. Ascorbato; 291. DMT-1; 292. Integrina mobilferrina; 293. Ferroportina; 294. Tf; 295. Hepcidina; 296. Hemoquelantina; 297. Ascorbato; 298. DMT-1; 299. Integrina mobilferrina; 300. Ferroportina; 301. Tf; 302. Hepcidina; 303. Hemoquelantina; 304. Ascorbato; 305. DMT-1; 306. Integrina mobilferrina; 307. Ferroportina; 308. Tf; 309. Hepcidina; 310. Hemoquelantina; 311. Ascorbato; 312. DMT-1; 313. Integrina mobilferrina; 314. Ferroportina; 315. Tf; 316. Hepcidina; 317. Hemoquelantina; 318. Ascorbato; 319. DMT-1; 320. Integrina mobilferrina; 321. Ferroportina; 322. Tf; 323. Hepcidina; 324. Hemoquelantina; 325. Ascorbato; 326. DMT-1; 327. Integrina mobilferrina; 328. Ferroportina; 329. Tf; 330. Hepcidina; 331. Hemoquelantina; 332. Ascorbato; 333. DMT-1; 334. Integrina mobilferrina; 335. Ferroportina; 336. Tf; 337. Hepcidina; 338. Hemoquelantina; 339. Ascorbato; 340. DMT-1; 341. Integrina mobilferrina; 342. Ferroportina; 343. Tf; 344. Hepcidina; 345. Hemoquelantina; 346. Ascorbato; 347. DMT-1; 348. Integrina mobilferrina; 349. Ferroportina; 350. Tf; 351. Hepcidina; 352. Hemoquelantina; 353. Ascorbato; 354. DMT-1; 355. Integrina mobilferrina; 356. Ferroportina; 357. Tf; 358. Hepcidina; 359. Hemoquelantina; 360. Ascorbato; 361. DMT-1; 362. Integrina mobilferrina; 363. Ferroportina; 364. Tf; 365. Hepcidina; 366. Hemoquelantina; 367. Ascorbato; 368. DMT-1; 369. Integrina mobilferrina; 370. Ferroportina; 371. Tf; 372. Hepcidina; 373. Hemoquelantina; 374. Ascorbato; 375. DMT-1; 376. Integrina mobilferrina; 377. Ferroportina; 378. Tf; 379. Hepcidina; 380. Hemoquelantina; 381. Ascorbato; 382. DMT-1; 383. Integrina mobilferrina; 384. Ferroportina; 385. Tf; 386. Hepcidina; 387. Hemoquelantina; 388. Ascorbato; 389. DMT-1; 390. Integrina mobilferrina; 391. Ferroportina; 392. Tf; 393. Hepcidina; 394. Hemoquelantina; 395. Ascorbato; 396. DMT-1; 397. Integrina mobilferrina; 398. Ferroportina; 399. Tf; 400. Hepcidina; 401. Hemoquelantina; 402. Ascorbato; 403. DMT-1; 404. Integrina mobilferrina; 405. Ferroportina; 406. Tf; 407. Hepcidina; 408. Hemoquelantina; 409. Ascorbato; 410. DMT-1; 411. Integrina mobilferrina; 412. Ferroportina; 413. Tf; 414. Hepcidina; 415. Hemoquelantina; 416. Ascorbato; 417. DMT-1; 418. Integrina mobilferrina; 419. Ferroportina; 420. Tf; 421. Hepcidina; 422. Hemoquelantina; 423. Ascorbato; 424. DMT-1; 425. Integrina mobilferrina; 426. Ferroportina; 427. Tf; 428. Hepcidina; 429. Hemoquelantina; 430. Ascorbato; 431. DMT-1; 432. Integrina mobilferrina; 433. Ferroportina; 434. Tf; 435. Hepcidina; 436. Hemoquelantina; 437. Ascorbato; 438. DMT-1; 439. Integrina mobilferrina; 440. Ferroportina; 441. Tf; 442. Hepcidina; 443. Hemoquelantina; 444. Ascorbato; 445. DMT-1; 446. Integrina mobilferrina; 447. Ferroportina; 448. Tf; 449. Hepcidina; 450. Hemoquelantina; 451. Ascorbato; 452. DMT-1; 453. Integrina mobilferrina; 454. Ferroportina; 455. Tf; 456. Hepcidina; 457. Hemoquelantina; 458. Ascorbato; 459. DMT-1; 460. Integrina mobilferrina; 461. Ferroportina; 462. Tf; 463. Hepcidina; 464. Hemoquelantina; 465. Ascorbato; 466. DMT-1; 467. Integrina mobilferrina; 468. Ferroportina; 469. Tf; 470. Hepcidina; 471. Hemoquelantina; 472. Ascorbato; 473. DMT-1; 474. Integrina mobilferrina; 475. Ferroportina; 476. Tf; 477. Hepcidina; 478. Hemoquelantina; 479. Ascorbato; 480. DMT-1; 481. Integrina mobilferrina; 482. Ferroportina; 483. Tf; 484. Hepcidina; 485. Hemoquelantina; 486. Ascorbato; 487. DMT-1; 488. Integrina mobilferrina; 489. Ferroportina; 490. Tf; 491. Hepcidina; 492. Hemoquelantina; 493. Ascorbato; 494. DMT-1; 495. Integrina mobilferrina; 496. Ferroportina; 497. Tf; 498. Hepcidina; 499. Hemoquelantina; 500. Ascorbato; 501. DMT-1; 502. Integrina mobilferrina; 503. Ferroportina; 504. Tf; 505. Hepcidina; 506. Hemoquelantina; 507. Ascorbato; 508. DMT-1; 509. Integrina mobilferrina; 510. Ferroportina; 511. Tf; 512. Hepcidina; 513. Hemoquelantina; 514. Ascorbato; 515. DMT-1; 516. Integrina mobilferrina; 517. Ferroportina; 518. Tf; 519. Hepcidina; 520. Hemoquelantina; 521. Ascorbato; 522. DMT-1; 523. Integrina mobilferrina; 524. Ferroportina; 525. Tf; 526. Hepcidina; 527. Hemoquelantina; 528. Ascorbato; 529. DMT-1; 530. Integrina mobilferrina; 531. Ferroportina; 532. Tf; 533. Hepcidina; 534. Hemoquelantina; 535. Ascorbato; 536. DMT-1; 537. Integrina mobilferrina; 538. Ferroportina; 539. Tf; 540. Hepcidina; 541. Hemoquelantina; 542. Ascorbato; 543. DMT-1; 544. Integrina mobilferrina; 545. Ferroportina; 546. Tf; 547. Hepcidina; 548. Hemoquelantina; 549. Ascorbato; 550. DMT-1; 551. Integrina mobilferrina; 552. Ferroportina; 553. Tf; 554. Hepcidina; 555. Hemoquelantina; 556. Ascorbato; 557. DMT-1; 558. Integrina mobilferrina; 559. Ferroportina; 560. Tf; 561. Hepcidina; 562. Hemoquelantina; 563. Ascorbato; 564. DMT-1; 565. Integrina mobilferrina; 566. Ferroportina; 567. Tf; 568. Hepcidina; 569. Hemoquelantina; 570. Ascorbato; 571. DMT-1; 572. Integrina mobilferrina; 573. Ferroportina; 574. Tf; 575. Hepcidina; 576. Hemoquelantina; 577. Ascorbato; 578. DMT-1; 579. Integrina mobilferrina; 580. Ferroportina; 581. Tf; 582. Hepcidina; 583. Hemoquelantina; 584. Ascorbato; 585. DMT-1; 586. Integrina mobilferrina; 587. Ferroportina; 588. Tf; 589. Hepcidina; 590. Hemoquelantina; 591. Ascorbato; 592. DMT-1; 593. Integrina mobilferrina; 594. Ferroportina; 595. Tf; 596. Hepcidina; 597. Hemoquelantina; 598. Ascorbato; 599. DMT-1; 600. Integrina mobilferrina; 601. Ferroportina; 602. Tf; 603. Hepcidina; 604. Hemoquelantina; 605. Ascorbato; 606. DMT-1; 607. Integrina mobilferrina; 608. Ferroportina; 609. Tf; 610. Hepcidina; 611. Hemoquelantina; 612. Ascorbato; 613. DMT-1; 614. Integrina mobilferrina; 615. Ferroportina; 616. Tf; 617. Hepcidina; 618. Hemoquelantina; 619. Ascorbato; 620. DMT-1; 621. Integrina mobilferrina; 622. Ferroportina; 623. Tf; 624. Hepcidina; 625. Hemoquelantina; 626. Ascorbato; 627. DMT-1; 628. Integrina mobilferrina; 629. Ferroportina; 630. Tf; 631. Hepcidina; 632. Hemoquelantina; 633. Ascorbato; 634. DMT-1; 635. Integrina mobilferrina; 636. Ferroportina; 637. Tf; 638. Hepcidina; 639. Hemoquelantina; 640. Ascorbato; 641. DMT-1; 642. Integrina mobilferrina; 643. Ferroportina; 644. Tf; 645. Hepcidina; 646. Hemoquelantina; 647. Ascorbato; 648. DMT-1; 649. Integrina mobilferrina; 650. Ferroportina; 651. Tf; 652. Hepcidina; 653. Hemoquelantina; 654. Ascorbato; 655. DMT-1; 656. Integrina mobilferrina; 657. Ferroportina; 658. Tf; 659. Hepcidina; 660. Hemoquelantina; 661. Ascorbato; 662. DMT-1; 663. Integrina mobilferrina; 664. Ferroportina; 665. Tf; 666. Hepcidina; 667. Hemoquelantina; 668. Ascorbato; 669. DMT-1; 670. Integrina mobilferrina; 671. Ferroportina; 672. Tf; 673. Hepcidina; 674. Hemoquelantina; 675. Ascorbato; 676. DMT-1; 677. Integrina mobilferrina; 678. Ferroportina; 679. Tf; 680. Hepcidina; 681. Hemoquelantina; 682. Ascorbato; 683. DMT-1; 684. Integrina mobilferrina; 685. Ferroportina; 686. Tf; 687. Hepcidina; 688. Hemoquelantina; 689. Ascorbato; 690. DMT-1; 691. Integrina mobilferrina; 692. Ferroportina; 693. Tf; 694. Hepcidina; 695. Hemoquelantina; 696. Ascorbato; 697. DMT-1; 698. Integrina mobilferrina; 699. Ferroportina; 700. Tf; 701. Hepcidina; 702. Hemoquelantina; 703. Ascorbato; 704. DMT-1; 705. Integrina mobilferrina; 706. Ferroportina; 707. Tf; 708. Hepcidina; 709. Hemoquelantina; 710. Ascorbato; 711. DMT-1; 712. Integrina mobilferrina; 713. Ferroportina; 714. Tf; 715. Hepcidina; 716. Hemoquelantina; 717. Ascorbato; 718. DMT-1; 719. Integrina mobilferrina; 720. Ferroportina; 721. Tf; 722. Hepcidina; 723. Hemoquelantina; 724. Ascorbato; 725. DMT-1; 726. Integrina mobilferrina; 727. Ferroportina; 728. Tf; 729. Hepcidina; 730. Hemoquelantina; 731. Ascorbato; 732. DMT-1; 733. Integrina mobilferrina; 734. Ferroportina; 735. Tf; 736. Hepcidina; 737. Hemoquelantina; 738. Ascorbato; 739. DMT-1; 740. Integrina mobilferrina; 741. Ferroportina; 742. Tf; 743. Hepcidina; 744. Hemoquelantina; 745. Ascorbato; 746. DMT-1; 747. Integrina mobilferrina; 748. Ferroportina; 749. Tf; 750. Hepcidina; 751. Hemoquelantina; 752. Ascorbato; 753. DMT-1; 754. Integrina mobilferrina; 755. Ferroportina; 756. Tf; 757. Hepcidina; 758. Hemoquelantina; 759. Ascorbato; 760. DMT-1; 761. Integrina mobilferrina; 762. Ferroportina; 763. Tf; 764. Hepcidina; 765. Hemoquelantina; 766. Ascorbato; 767. DMT-1; 768. Integrina mobilferrina; 769. Ferroportina; 770. Tf; 771. Hepcidina; 772. Hemoquelantina; 773. Ascorbato; 774. DMT-1; 775. Integrina mobilferrina; 776. Ferroportina; 777. Tf; 778. Hepcidina; 779. Hemoquelantina; 780. Ascorbato; 781. DMT-1; 782. Integrina mobilferrina; 783. Ferroportina; 784. Tf; 785. Hepcidina; 786. Hemoquelantina; 787. Ascorbato; 788. DMT-1; 789. Integrina mobilferrina; 790. Ferroportina; 791. Tf; 792. Hepcidina; 793. Hemoquelantina; 794. Ascorbato; 795. DMT-1; 796. Integrina mobilferrina; 797. Ferroportina; 798. Tf; 799. Hepcidina; 800. Hemoquelantina; 801. Ascorbato; 802. DMT-1; 803. Integrina mobilferrina; 804. Ferroportina; 805. Tf; 806. Hepcidina; 807. Hemoquelantina; 808. Ascorbato; 809. DMT-1; 810. Integrina mobilferrina; 811. Ferroportina; 812. Tf; 813. Hepcidina; 814. Hemoquelantina; 815. Ascorbato; 816. DMT-1; 817. Integrina mobilferrina; 818. Ferroportina; 819. Tf; 820. Hepcidina; 821. Hemoquelantina; 822. Ascorbato; 823. DMT-1; 824. Integrina mobilferrina; 825. Ferroportina; 826. Tf; 827. Hepcidina; 828. Hemoquelantina; 829. Ascorbato; 830. DMT-1; 831. Integrina mobilferrina; 832. Ferroportina; 833. Tf; 834. Hepcidina; 835. Hemoquelantina; 836. Ascorbato; 837. DMT-1; 838. Integrina mobilferrina; 839. Ferroportina; 840. Tf; 841. Hepcidina; 842. Hemoquelantina; 843. Ascorbato; 844. DMT-1; 845. Integrina mobilferrina; 846. Ferroportina; 847. Tf; 848. Hepcidina; 849. Hemoquelantina; 850. Ascorbato; 851. DMT-1; 852. Integrina mobilferrina; 853. Ferroportina; 854. Tf; 855. Hepcidina; 856. Hemoquelantina; 857. Ascorbato; 858. DMT-1; 859. Integrina mobilferrina; 860. Ferroportina; 861. Tf; 862. Hepcidina; 863. Hemoquelantina; 864. Ascorbato; 865. DMT-1; 866. Integrina mobilferrina; 867. Ferroportina; 868. Tf; 869. Hepcidina; 870. Hemoquelantina; 871. Ascorbato; 872. DMT-1; 873. Integrina mobilferrina; 874. Ferroportina; 875. Tf; 876. Hepcidina; 877. Hemoquelantina; 878. Ascorbato; 879. DMT-1; 880. Integrina mobilferrina; 881. Ferroportina; 882. Tf; 883. Hepcidina; 884. Hemoquelantina; 885. Ascorbato; 886. DMT-1; 887. Integrina mobilferrina; 888. Ferroportina; 889. Tf; 890. Hepcidina; 891. Hemoquelantina; 892. Ascorbato; 893. DMT-1; 894. Integrina mobilferrina; 895. Ferroportina; 896. Tf; 897. Hepcidina; 898. Hemoquelantina; 899. Ascorbato; 900. DMT-1; 901. Integrina mobilferrina; 902. Ferroportina; 903. Tf; 904. Hepcidina; 905. Hemoquelantina; 906. Ascorbato; 907. DMT-1; 908. Integrina mobilferrina; 909. Ferroportina; 910. Tf; 911. Hepcidina; 912. Hemoquelantina; 913. Ascorbato; 914. DMT-1; 915. Integrina mobilferrina; 916. Ferroportina; 917. Tf; 918. Hepcidina; 919. Hemoquelantina; 920. Ascorbato; 921. DMT-1; 922. Integrina mobilferrina; 923. Ferroportina; 924. Tf; 925. Hepcidina; 926. Hemoquelantina; 927. Ascorbato; 928. DMT-1; 929. Integrina mobilferrina; 930. Ferroportina; 931. Tf; 932. Hepcidina; 933. Hemoquelantina; 934. Ascorbato; 935. DMT-1; 936. Integrina mobilferrina; 937. Ferroportina; 938. Tf; 939. Hepcidina; 940. Hemoquelantina; 941. Ascorbato; 942. DMT-1; 943. Integrina mobilferrina; 944. Ferroportina; 945. Tf; 946. Hepcidina; 947. Hemoquelantina; 948. Ascorbato; 949. DMT-1; 950. Integrina mobilferrina; 951. Ferroportina; 952. Tf; 953. Hepcidina; 954. Hemoquelantina; 955. Ascorbato; 956. DMT-1; 957. Integrina mobilferrina; 958. Ferroportina; 959. Tf; 960. Hepcidina; 961. Hemoquelantina; 962. Ascorbato; 963. DMT-1; 964. Integrina mobilferrina; 965. Ferroportina; 966. Tf; 967. Hepcidina; 968. Hemoquelantina; 969. Ascorbato; 970. DMT-1; 971. Integrina mobilferrina; 972. Ferroportina; 973. Tf; 974. Hepcidina; 975. Hemoquelantina; 976. Ascorbato; 977. DMT-1; 978. Integrina mobilferrina; 979. Ferroportina; 980. Tf; 981. Hepcidina; 982. Hemoquelantina; 983. Ascorbato; 984. DMT-1; 985. Integrina mobilferrina; 986. Ferroportina; 987. Tf; 988. Hepcidina; 989. Hemoquelantina; 990. Ascorbato; 991. DMT-1; 992. Integrina mobilferrina; 993. Ferroportina; 994. Tf; 995. Hepcidina; 996. Hemoquelantina; 997. Ascorbato; 998. DMT-1; 999. Integrina mobilferrina; 1000. Ferroportina; 1001. Tf; 1002. Hepcidina; 1003. Hemoquelantina; 1004. Ascorbato; 1005. DMT-1; 1006. Integrina mobilferrina; 1007. Ferroportina; 1008. Tf; 1009. Hepcidina; 1010. Hemoquelantina; 1011. Ascorbato; 1012. DMT-1; 1013. Integrina mobilferrina; 1014. Ferroportina; 1015. Tf; 1016. Hepcidina; 1017. Hemoquelantina; 1018. Ascorbato; 1019. DMT-1; 1020. Integrina mobilferrina; 1021. Ferroportina; 1022. Tf; 1023. Hepcidina; 1024. Hemoquelantina; 1025. Ascorbato; 1026. DMT-1; 1027. Integrina mobilferrina; 1028. Ferroportina; 1029. Tf; 1030. Hepcidina; 1031. Hemoquelantina; 1032. Ascorbato; 1033. DMT-1; 1034. Integrina mobilferrina; 1035. Ferroportina; 1036. Tf; 1037. Hepcidina; 1038. Hemoquelantina; 1039. Ascorbato; 1040. DMT-1; 1041. Integrina mobilferrina; 1042. Ferroportina; 1043. Tf; 1044. Hepcidina; 1045. Hemoquelantina; 1046. Ascorbato; 1047. DMT-1; 1048. Integrina mobilferrina; 1049. Ferroportina; 1050. Tf; 1051. Hepcidina; 1052. Hemoquelantina; 1053. Ascorbato; 1054. DMT-1; 1055. Integrina mobilferrina; 1056. Ferroportina; 1057. Tf; 1058. Hepcidina; 1059. Hemoquelantina; 1060. Ascorbato; 1061. DMT-1; 1062. Integrina mobilferrina; 1063. Ferroportina; 1064. Tf; 1065. Hepcidina; 1066. Hemoquelantina; 1067. Ascorbato; 1068. DMT-1; 1069. Integrina mobilferrina; 1070. Ferroportina; 1071. Tf; 1072. Hepcidina; 1073. Hemoquelantina; 1074. Ascorbato; 1075. DMT-1; 1076. Integrina mobilferrina; 1077. Ferroportina; 1078. Tf; 1079. Hepcidina; 1080. Hemoquelantina; 1081. Ascorbato; 1082. DMT-1; 1083. Integrina mobilferrina; 1084. Ferroportina; 1085. Tf; 1086. Hepcidina; 1087. Hemoquelantina; 1088. Ascorbato; 1089. DMT-1; 1090. Integrina mobilferrina; 1091. Ferroportina; 1092. Tf; 1093. Hepcidina; 1094. Hemoquelantina; 1095. Ascorbato; 1096. DMT-1; 1097. Integrina mobilferrina; 1098. Ferroportina; 1099. Tf; 1100. Hepcidina; 1101. Hemoquelantina; 1102. Ascorbato; 1103. DMT-1; 1104. Integrina mobilferrina; 1105. Ferroportina; 1106. Tf; 1107. Hepcidina; 1108. Hemoquelantina; 1109. Ascorbato; 1110. DMT-1; 1111. Integrina mobilferrina; 1112. Ferroportina; 1113. Tf; 1114. Hepcidina; 1115. Hemoquelantina; 1116. Ascorbato; 1117. DMT-1; 1118. Integrina mobilferrina; 1119. Ferroportina; 1120. Tf; 1121. Hepcidina; 1122. Hemoquelantina; 1123. Ascorbato; 1124. DMT-1; 1125. Integrina mobilferrina; 1126. Ferroportina; 1127. Tf; 1128. Hepcidina; 1129. Hemoquelantina; 1130. Ascorbato; 1131. DMT-1; 1132. Integrina mobilferrina; 1133. Ferroportina; 1134. Tf; 1135. Hepcidina; 1136. Hemoquelantina; 1137. Ascorbato; 1138. DMT-1; 1139. Integrina mobilferrina; 1140. Ferroportina; 1141. Tf; 1142. Hepcidina; 1143. Hemoquelantina; 1144. Ascorbato; 1145. DMT-1; 1146. Integrina mobilferrina; 1147. Ferroportina; 1148. Tf; 1149

SITIOS DE UTILIZACIÓN, ALMACENAMIENTO Y RECICLADO DEL HIERRO (Fig.2, 3 y 4)

Una vez dentro del organismo el hierro circula por la sangre unido a la proteína de transporte, transferrina (Tf) en estado férrico, mono/diférrico (Tf-Fe⁺³)^{1 / 2}. Una fracción menos significativa se halla unida a la albumina, al citrato u otras moléculas de bajo peso molecular, correspondiente al transporte de hierro no ligado a transferrina (FNLT). Una porción de ésta, denominada LPI (labile plasma iron), parece corresponder a la parte tóxica de la FNLT.

De esta manera alcanza la superficie celular de los diferentes órganos, que podemos discriminar en células eritroides de la médula ósea, sistema mononuclear fagocítico (SMF), macrófagos de la médula ósea, hígado y bazo y células parenquimatosas del hígado, fundamentalmente, así como las del corazón, riñón, pulmón y glándulas endocrinas entre otras. La sobrecarga del hierro en estos órganos da lugar a diferentes cuadros de hemocromatosis.

Por lo que se conoce, la intensidad de la eritropoyesis parece estar gobernada por el índice de saturación de la transferrina (IST), que cuando es menor a 16% disminuye drásticamente. Al contrario cuando el IST es mayor a 90% el hierro se desvía hacia las células parenquimatosas, pudiendo originar hemosiderosis hepática.

Cada molécula de Tf tiene dos sitios de unión al hierro, uno cerca del carboxilo terminal (C-t) y otro en el extremo amino terminal (N-t); por otra parte la molécula de Tf puede estar unida a uno o dos átomos de hierro, constituyendo las formas mono y/o diférricas, o estar libre de hierro la apo-Tf.

Normalmente en el organismo existen formas donde la Tf tiene uno, dos o ningún átomo de hierro; por lo tanto cuando decimos que la transferrina tiene un índice de saturación (IST) del 16% estamos diciendo que del total (del 100%) de los sitios disponibles para fijar átomos de hierro, sólo el 16% está ocupado por dichos átomos.

Los eritroblastos adquieren el hierro de la Tf a través de su ligando, el Rc-Tf, reunidos en la superficie celular, en unas depresiones u hoyos, cuya cara citoplásmica se encuentra revestida por clatrina.

Al completar la invaginación se forman los siderosomas. Dentro de éstos, por acción de una bomba de protones, disminuye drásticamente el pH a < 3.5 por lo que se desprenden los átomos de hierro de la transferrina; éstos a través de los DMT-1 pasan al citoplasma, en donde formarán parte de la Hb, de las hemo-enzimas o se almacenarán en forma de ferritina / hemosiderina.

El sideroplasma también posee una proteína estimuladora del transporte de hierro (SFT) que puede mediar la salida de hierro del siderosoma al citoplasma, tanto del ión Fe⁺², como del ión Fe⁺³. (fig. 2)

Los siderosomas desprovistos del hierro son reciclados hacia la superficie celular donde la transferrina es liberada, en forma de apo-Tf a la circulación, mientras que los Rc-Tf libres pueden ser reutilizados.

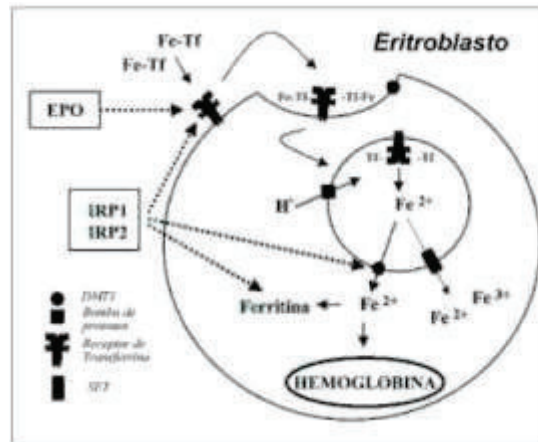


Fig. 2. —Mecanismo de captación y utilización del hierro por los eritroblastos. DMT1, transportador de metales divalentes; EPO, eritropoyetina; Fe²⁺, hierro divivalente; IRP, proteínas reguladoras del hierro; TfR, receptor de transferrina; Tf, transferrina.

Los eritrocitos de la circulación, que cumplen alrededor de 120 días de vida, son inexorablemente removidos por fagocitosis. Responsables de esta acción hemocaterética son los macrófagos del bazo, hígado o médula ósea. Dentro del fagosoma, se libera el grupo hemo de la Hb, la cual es catalizada por la hemo-oxigenasa, liberándose el Fe+2, que mediante la participación de la Nramp-1 sale al citoplasma.

El macrófago obtiene hierro también de las bacterias a través de un proceso semejante a la fagocitosis hemática y de la Tf-(Fe+3) través del Rc-Tf 1; además capta Fe libre del pool de FNFT, mediado por DCT-1 expresado en la superficie de la membrana. (fig. 3)

El hierro almacenado en los macrófagos por lo general es inocuo y reciclable. Se acopia en forma de ferritina / hemosiderina, la primera de fácil remoción y la segunda de depósito más estable, de difícil extracción; visualizándose esta última mediante la coloración de Perls.

Cuando existe un exceso de hierro en el organismo o cuando se producen alteraciones de las proteínas reguladoras del metabolismo del hierro, éste se acumula en las células parenquimatosas, causando profundo daños según el grado de acumulación y el órgano de que se trate.

A continuación describiremos las moléculas que intervienen en la captación y liberación del hierro por el hepatocito, como prototipo de las células parenquimatosas. Semejantes acontecimientos, con sus particularidades, ocurren en las células renales, pulmonares, pancreáticas, neuronales, cardiomiocitos u otras células parenquimatosas. (fig. 4)

En la superficie de los hepatocitos encontramos: los MDT-1 / Nramp-2 que introducen el hierro en estado Fe+2, Rc-Tf 1 y Rc-Tf2, éste último en gran concentración sobre las células hepáticas, y su ARNm no contiene regiones

IRE que la regule. Transportador de grupo hemo y transportador de Hb, así como receptor de ferritina Rc-Ft. Todas estas proteínas de membranas o trans-membranas, actúan en la captación del hierro, mientras que el sistema de ferroportina / hefaestina lo hace en la liberación del hierro, del citoplasma hacia el torrente circulatorio. El exceso de hierro en las células parenquimatosas es responsable de la hemocromatosis, causando severo daño en la homeostasis celular. Por ejemplo, el exceso de hierro en el miocito, origina estrés oxidativo y alteración de la funcionalidad miocárdica, por daño en su ADN debido al peróxido de hidrogeno (H₂O₂), liberado por la reacción de Fenton.

Si bien se conocía la importancia de la ferritina / hemosiderina desde hace mucho tiempo, la descripción en 1995 del Síndrome Hereditario de Hiperferritinemia y Cataratas, ligado a la forma de transmisión de la L-ferritina, ha permitido comprender un poco más en detalle cómo se almacena el hierro de forma no tóxica dentro del citoplasma. Esta compleja hetero-proteína está conformada por una estructura multimérica de 24 sub-unidades; unas de cadena pesada, H-ferritina (codificada por el cromosoma 11), y otras de cadenas ligeras L-ferritina, (codificada por el cromosoma 19). La H-Ft actuaría en la captación y eliminación del hierro, con actividad enzimática de óxido-reductasa; mientras que la L-Ft sería la responsable del almacenamiento propiamente del hierro, pudiendo almacenarse en esta estructura hasta 4500 átomos de hierro. La ferritina no se visualiza a nivel microscópico; el conglomerado de éste forma la hemosiderina, que se revela con la coloración de Perls.

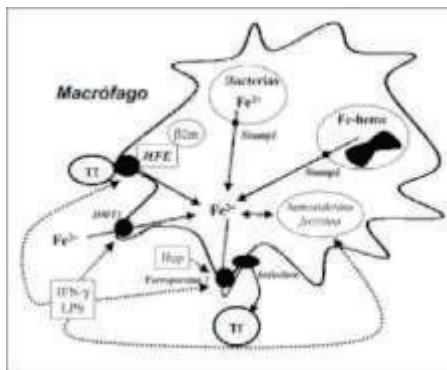


Fig. 3 -- Captación, almacenamiento y liberación del hierro en los macrófagos. TfR1: receptor de transferrina; TfR2: receptor de transferrina; HFE: proteína del gen de la hemocromatosis; Hemo: hemo; HFE: proteína del gen de la hemocromatosis; Tf: transferrina; TfR: receptor de transferrina; TfR1: receptor de transferrina; TfR2: receptor de transferrina; TfR: receptor de transferrina; TfR1: receptor de transferrina; TfR2: receptor de transferrina; TfR: receptor de transferrina.

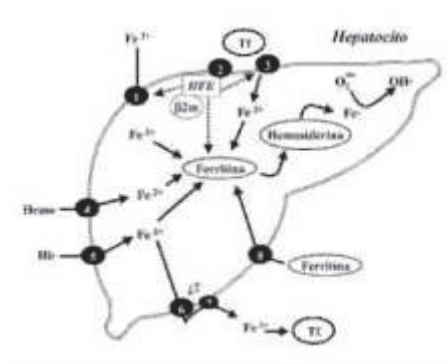


Fig. 4 -- Captación, almacenamiento y liberación del hierro en los hepatocitos. Tf: transferrina; TfR: receptor de transferrina; TfR1: receptor de transferrina; TfR2: receptor de transferrina; TfR: receptor de transferrina; TfR1: receptor de transferrina; TfR2: receptor de transferrina; TfR: receptor de transferrina; TfR1: receptor de transferrina; TfR2: receptor de transferrina; TfR: receptor de transferrina.

REGULACION DE LA TRADUCCION DE MOLECULAS QUE INTERVIENEN EN EL METABOLISMO DEL HIERRO

El develamiento de un mecanismo mediante el cual se controla la síntesis a través de la traducción, de muchas de las proteínas involucradas en la regulación del metabolismo del hierro, ha sido clarificador para interpretar molecularmente las alteraciones nosológicas en las que se halla involucrado el hierro.

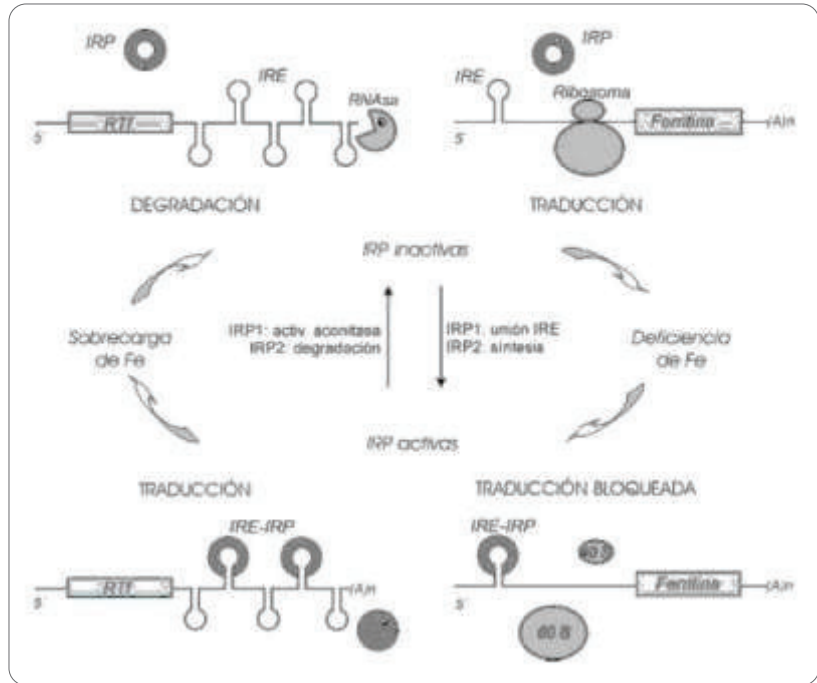
Los ARNm son los responsables de la síntesis de las "proteínas transportadora de metales divalentes, citocromo B duodenal, ferritina tanto su cadena Ft-H, como la Ft-L, ferroportina (Fpn), transferrina (Tf) y receptores de transferrina (Rc-Tf) entre otras. Tienen en las regiones no codificantes o extremos no traducibles (UTR) unas secuencias de nucleótidos filogenéticamente conservadas, de unos 28 pb, que forman estructuras secundarias en forma de horquillas; tanto en los extremos 3' como en 5', denominadas IRE (iron-responsive element). Estas regiones interactúan con unas proteínas presentes en el citoplasma denominadas IRP (iron-regulatory proteins); que actúan como sensores de hierro. Se han hallado dos tipos: IRP-1 e IRP-2.

Dependiendo de la localización en los extremos no traducibles (UTRs) 3' o 5' difieren los efectos de la interacción de los IRE con las IRP.

Los localizados en regiones UTR 5', formados por un solo loop u horquilla, regulan la unión del mensajero al ribosoma, es decir controlan la iniciación de la traducción. Las IRP unidas a éstas bloquean la síntesis.

Los localizados en UTR 3' modulan la estabilidad o degradación del ARNm por acción de las ribonucleasas. La fijación de las IRP a estos IRE estabiliza al ARNm impidiendo su degradación, por lo que favorece la síntesis de esta proteína.

Las IRP-1 tienen un cluster (4Fe-4S) con actividad aconitasa, que interviene en el ciclo de Krebs (conversión de citrato en isocitrato); pero cuando disminuye la disponibilidad de hierro el cluster pierde la actividad aconitasa (3Fe-4S) y adquiere afinidad por los IRE de localización 5' bloqueando la síntesis de proteína; tal es el caso de la ferritina (Ft) que almacena el metal y de la delta amino-levulinico sintetasa (δ-ALA) que lo utiliza. Concomitantemente las IRP-2 se unen a las IRE 3' estabilizando los ARNm, por lo que favorece la síntesis de proteínas; en este caso de los receptores de transferrina (Rc-Tf), de las DMT-1, de la ferroportina (Fpn) y hefaestina. Cuando el organismo se ve sobrecargado de hierro, las IRP-2 pierden la afinidad por las IRE 3', favoreciendo la degradación de los ARNm, con lo cual disminuye la síntesis de las proteínas en cuestión (Rc-Tf, DMT-1, Fpn y hefaestina). En reciprocidad las IRP-1 adquieren actividad de aconitasa, perdiendo su afinidad por las IRE 5', con lo cual los ARNm pueden unirse con los ribosomas y sintetizar las proteínas que éstas codifican, Ferritina Ft (almacenamiento) y delta amino-levulínico sintetasa (δ-ALA) (utilización)



Comentarios

Es necesario destacar dos reflexiones en torno a lo expuesto, una de carácter histórico y otra de orden especulativo. La primera consiste en resaltar la perspicacia y sagacidad de los científicos que imaginaron y desarrollaron teorías sobre el metabolismo intermedio del hierro sin tener al alcance herramientas moleculares como las que disponemos en el presente. La estructura metabólica permanece tal como la conjeturaron; el organismo no tiene dispositivo que controle su pérdida, sólo controla su ingreso. Al respecto se han esclarecido enormemente, aunque falta mucho aún, los conectores moleculares y genéticos que regulan dichos mecanismos, los cuales hemos intentado exponer.

Con respecto a la reflexión especulativa, vemos cómo en este descubrimiento y redescubrimiento de los procesos íntimos de la actividad metabólica del hierro, conjeturamos pretraduccionales en los ARNm que codifican las diversas proteínas y/o enzimas responsables de llevar a cabo las acciones metabólicas referidas, y cómo su desregulación a este nivel desarrolla afecciones con distinto grado de gravedad, cuyas manifestaciones clínicas muchas veces están por fuera de las propias del metabolismo del hierro. Seguramente esta línea de estudio e investigación nos llevará a comprender el mecanismo patogénico de muchas otras enfermedades.

BIBLIOGRAFIA

- 1-Conrad ME, Umbreit JN: Iron absorption and transport – An update. *Am J Hematol* 64: 287-98, 2000.
- 2-Simovich MJ, Conrad ME, Umbreit JN, Moore EG, Hainsworth LN, Smith HK: Cellular location of proteins related to iron absorption and transport. *Am J Hematol* 69: 164-70, 2002.
- 3-McKie AT, Wehr K, Simpson RI, Peters TJ, Hentze MW, Farzaneh E: Molecular cloning and characterization of a novel duodenalspecific gene implicate in iron absorption. *Biochem Soc Trans* 26: S264, 1998.
- 4-Vulpe CD, Kuo YM, Murphy TL y cols.: Hephastin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is defective in the sla mouse. *Nat Gent* 21: 195-199, 1999.
- 5-Santos M. de Sousa M, Marx JJM: Regulation of intracelular iron levels in iron-acceptor and iron-donor cells. *Transfus Sci* 23: 225-35, 2000.
- 6-Vives Corrons JL: Anemia ferropénica y otros trastornos del metabolismo del hierro. En *Hematología Clínica*. 4.^a ed. Barcelona: Harcourt 105-30, 2001.
- 7-Finch C: Regulators of iron balance in humans. *Blood* 84: 1697-1702, 1994.
- 8-Frazer DM, Anderson GJ: The orchestration of body iron intake: how and where do enterocytes receive their cues? *Blood Cell Mol Dis* 30: 288-97, 2003.
- 9-Yamaji S, Sharp P, Ramesh B, Srari SK: Inhibition of iron transport across human intestinal epithelial cells by hepcidin. *Blood* 104:2178-80, 2004.
- 10-Anderson GJ, Frazer DM, Wilkins SJ, Becker EM, Millard KN, Murphy TL y cols.: Relationships between intestinal iron-transporter expression, hepatic hepcidin levels and the control of iron absorption. *Biochem Soc Trans* 30: 724-6, 2002.
- 11-Frazer DM, Inglis HR, Wilkins SJ, Millard KN, Steele TM, McLaren GD: Delayed hepcidin response explains the lag period in iron absorption following a stimulus to increase erythropoiesis. *Gut* 53: 1509-15, 2004.
- 12-Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I y cols.: The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest* 110: 1037-44, 2002.
- 13-Sposi N, Cianetti L, Tritarelli E, Pelosi E, Miliati S, Barberi T y cols.: Mechanims of differential transferrin receptor expresion in normal hematopoiesis. *Eur J Biochem* 6762-74, 2000.
- 14-Weiss G, Houston T, Kastner S, Jöher K, Grünwald K, Brock JH: Regulation of cellular iron metabolism by erythropoietin: activation of iro-regulatory protein and up regulation of transferrin receptor expression in erythroid cells. *Blood* 89: 680-7, 1997.
- 15-Tuomainen TP, Punnonen K, Nyssönen K, Salonen JT: Association between bodu iron stores and the risk of acute myocardial infraction in men. *Circulation* 97: 1461-6, 1998.
- 16-Roest M, Van der Schouw YT, De Valk B, Marx JJM, Tempelman MJ, De Groot PG y cols.: Heterozygosity for a hereditary hemochromatosis gene is associated with cardiovascular death in women. *Circulation* 100: 1268-73, 1999.

- Imlay JA, Chin SM, Linn S: Toxic DNA damage by hydrogen peroxide through the Fenton reaction in vivo and in vitro. *Science* 240: 640-2, 1988.
- 17-Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T: Heparin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood* 101: 2462-3, 2003.
- 18-Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK y cols.: IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 113: 1272-6, 2004.
- 19-Piñero DJ, Hu J, Cook BM, Scaduto Jr, RC, Connor JR: Interleukin-1b increases binding of the iron regulatory protein and the synthesis of ferritin by increasing the labile iron pool. *Biochim Biophys Acta* 1497: 279-88, 2000.
- 20-Graziadei I, Weiss G, Egger C, Niederwieser D, Patsch JR, Vogel W: Modulation of iron metabolism in monocytic THP-1 cells and cultured human monocytes by the acute-phase protein alpha1-antitrypsin. *Exp Hematol* 26: 1053-60, 1988.